

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Farmakologisk smertebehandling af kronisk pancreatitis

Asbjørn Mohr Drewes¹, Gitte Krogh Madsen², Jette Højsted³, Zandra Nymand Ennis⁴, Eva Sædder⁵, Mogens Pfeiffer Jensen⁶, Jens Gram-Hansen⁷

Kronisk pancreatitis (KP) er en fibroinflammatorisk sygdom, som er karakteriseret ved destruktion af det normale parenkym i pancreas. Sygdommen har en meget variabel klinisk præsentation fra subkliniske morfologiske forandringer, over intermitterende inflammatoriske episoder, fibrøs obliteration af pancreasnære strukturer til destruktion af det ekso- og endokrine væv i slutstadiet [1]. Den hyppigste årsag til KP er højt alkoholforbrug og rygning, men sygdommen kan også skyldes genetiske og metaboliske tilstande. Patienternes tilstand er ofte kompliceret med betydelige psykosociale problemstillinger samtidig med anden komorbiditet relateret til den kroniske pancreatitis. Sygdomme i pancreas forventes fremover at være mere ressourcekrævende end i dag som følge af stigende incidens (som delvis skyldes bedre diagnostik) og kompleksitet. Den alvorligste komplikation er kroniske smerter, og sygdommen fører hyppigt til nerveskader,

hvilket kan give neurogene smerter [2]. Smerter ved KP vil ofte kræve avanceret udredning og multimodal behandling på en specialafdeling eventuelt i samarbejde med et smertecenter pga. sygdommens kompleksitet, men smertebehandling bør altid varetages i samarbejde med almen praksis. Den praktiserende læge kan overtage behandlingsansvaret, men det er vigtigt, at der er mulighed for at konferere med eller tilbagehenvise til hospitalet, hvor der er mulighed for behandling under inddragelse af flere specialer [3]. Denne artikel omhandler udelukkende farmakologisk smertebehandling af relativt ukomplicerede tilfælde.

Epidemiologi

Incidensen af KP er ca. 10/100.000. Prævalensen er mere usikker, da mange patienter ikke er diagnosticerede, men den anslås at være omkring 100/100.000, og KP er således en relativt hyppig sygdom [2, 4, 5]. Smerter er hos patienter med KP den hyppigste årsag til hospitalisering og det symptom, som betyder mest for dårlig livskvalitet [3]. Smerterne er hyppigt lokaliseret til epigastriet med udstråling til ryggen og kan forklares af pancreas retroperitoneale lokalisation. Meddelt smerte i de indre organer projiceres dog ofte atypisk, og smerten kan være lokaliseret til det meste af abdomen [6]. I en skandinavisk-baltisk database [7], hvor mere

end 2.000 patienter var inkluderet i april 2019, havde ca. 70% klager over smerter. Smerterne er ofte postprandiale, og hos patienter med ekso- og endokrin insufficiens kan de have stor betydning for ernæringstilstand og diabetesregulering [3]. Smerterne kan enten være fluktuerende eller konstante, sidstnævnte oftest ved lang sygdomsvarighed. Hvor man tidligere troede, at smerterne brændte ud med tiden, tyder nye data på, at dette ofte ikke er tilfældet, men nogle patienter lærer at »leve med« smerterne [8].

Årsager til smerter

Der er en række årsager til smerter ved KP. Vigtigst er det at udelukke sygdomme uden for pancreas, da de ofte er nemmere at behandle. Således anslås det, at omkring 30% har peptisk ulcus bl.a. pga. ændret blodforsyning da tidligere tilfælde af akut pancreatitis kan medføre forandringer i karrene. Op til 40% har bakteriel overvækst i tyndtarmen, hvilket kan give smerter og andre sensoriske gener, og tarmiskæmi har formentlig også betydning i en del tilfælde, se Tabel 1 [8-11]. Det er omdiskuteret, om strikturer, sten og øget tryk i pancreas har betydning, da der ikke er entydig sammenhæng mellem de morfologiske forandringer og smertekarakteristikken [3]. Således er indikationen for endoskopisk behandling med dilatation af gangsystemet og stenknusning ikke evidensbaseret.

1) Center for Bugspytkirtelsygdomme, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Klinisk Institut, Aalborg Universitetshospital

2) Roskilde Lægehus

3) Tidligere Tværfagligt Smertecenter, Rigshospitalet

4) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

5) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

6) Led- og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital

7) Praksiskonsulent, Silkeborg og Hammel NC

Tabel 1. Årsager til smerter ved kronisk pancreatitis**Primær pancreassmerte**

- Skader på nerver (perifert og centralt)
- Obstruktion (sten og strikturer)
- Iskæmi af parenkym
- Aktiv inflammation eller udvikling af adenokarcinom
- Hormonale forandringer (primærtolecystokinin)
- Øget sympatisk aktivitet

Sekundær smerte

Lokale komplikationer

- pseudocyste
- obstruktion af galdeveje
- fistler og pancreatogen ascites

Ekstrapancreatiske årsager

- peptisk ulcus
- bakteriel overvækst i tyndtarmen
- mesenteriel iskæmi (efter tidligere akut pancreatitis)
- striktur af duodenum
- pancreatogen diabetes og associeret neuropati

Behandlingsrelaterede smerter

- kirurgiske og endoskopiske komplikationer
- smerter relateret til opioidinduceret tarmdysfunktion

Baseret på observationelle studier vil mange patienter imidlertid have gavn af endoskopisk behandling, specielt hvis der er en udvikling af de morfologiske forandringer, som tidsmæssigt falder sammen med ændring i smertekarakteristik. Mange patienter har formentlig neurogene smerter, da flere studier tyder på, at såvel de perifere som de centrale smertebaner er påvirket i samme grad, som man ser ved klassisk perifer neuropati [3]. Smerterne kan have forskellig karakter, efterhånden som den fibroinflammatoriske proces, som destruerer den normale pancreasstruktur, skrider frem. Således formoder man, at smerterne er rent nociceptive i de tidlige faser, mens neurogene smerter med irreversible vævsforandringer karakteriserer de sene faser af sygdommen. Imidlertid ses der sandsynligvis ofte en blanding af forskellige smertetyper hos den enkelte patient. Alkohol er årsagen til KP hos ca. 50% af de

danske patienter, og disse har ofte et mere kompliceret sygdomsforløb med flere smerter end patienter med anden årsag til sygdommen, hvorfor de har flere kontakter med egen læge og sygehus, og desværre stigmatiserer det ofte patienterne.

Farmakologiske overvejelser

En række forhold hos patienter med KP kan potentielt påvirke optagelse og virkning af smertestillende lægemidler. Der foreligger kun få undersøgelser på området, og selvom den videnskabelige evidens er beskedent, vil de udtalte strukturelle forhold i tarmen utvivlsomt føre til ændringer i optag og omsætning af lægemidler [12].

Det er vigtigt at fremhæve, at selvom optag af fx vandopløselige lægemidler ikke ser ud til at påvirkes nævneværdigt, er der store individuelle forskelle, og ved manglede effekt bør man altid overveje lægemidlernes absorption [13]. Den vigtigste farmakologiske årsag til dårlig effekt af analgetika ved KP er postprandielle smerter og opkastning (fx som følge af at den fibroinflammatoriske proces afficerer duodenum og giver stenose). Dette kan føre til, at lægemidlene ikke kommer i kontakt med slimhinden, og i sådanne tilfælde må man ofte anvende formuleringer, der indgives fx rektalt eller som plastre. Nogle patienter har obstruktion af vv. lienalis og porta efter tidligere akut pancreatitis, og potentielt kan blodet ledes uden om leveren gennem venøse shunter og påvirke effekten af lægemidler. Eksokrin pancreasinsufficiens er associeret med lav pH-værdi i tarmlumen, da de duktable celler ikke kan producere bikarbonat, som neutraliserer ventriklens syreproduktion, og dette kan påvirke tarmens homøostase og absorption af flere lægemidler. Som følge af, at den normale hormonale kontrol af tarmen fra pancreas er dysfunktionel, vil man ofte se motilitetsforandringer, og dysmotilitet kan igen give bakteriel overvækst i tyndtarmen. Potentielt kan bakterier nedbryde lægemidler og give ændringer i tarmens mucosa, som kan atrofiere, hvorved de normale transportmekanismer for lægemidler kan skades [14]. Mangel på pancreaszymer kan også påvirke omsætningen af specielt lipofile lægemiddelformuleringer, og selvom der gives enzymsubsti-

tution kan der potentielt være problemer med absorptionen. Nedsat elimination af lægemidler i leveren hos patienter med KP er fundet i et tidligere arbejde og kan formentlig henføres til malnutrition og muligvis alkoholindtag [15]. Det er klart, at livsstilsfaktorer som rygning og alkoholindtag også kan påvirke farmakologien og må tages i betragtning [12]. Da en vis andel af patienterne har anden komorbiditet bl.a. som følge af alkohol- og tobaksbrug kan dette også påvirke den farmakologiske behandling, specielt hvis der er samtidig cirrose eller anden organpåvirkning. Malnutrition kan i sig selv påvirke den normale omsætning af lægemidler. Endelig er en stor andel af patienterne i behandling med opioider. Dette kan i sig selv føre til dysmotilitet og nedsat sekretion af pancreas og potentielt påvirke optaget af andre lægemidler. Patienterne har også øget sandsynlighed for at udvikle peptisk ulcus [9], og derfor er der øget risiko ved at anvende bl.a. NSAID.

Behandling af pancreassmerter

Selvom en række specifikke forhold ved KP gør sig gældende ved smertebehandling, er der ikke noget, der tyder på, at effekten af analgetika er forbeholdt specifikke smertegivende sygdomme. Selvom visceral smerte i almindelighed og smerter ved KP i særdeleshed adskiller sig fra somatisk smerte på flere områder [6], er der ingen klinisk eller eksperimentel evidens for, at de analgetika, som anvendes ved somatisk smerte, ikke virker ved smerter pga. KP. Generelt er den individuelle variabilitet i smertepresentation og respons på behandling større end forskellen mellem de enkelte smertesyndromer [16]. Der er derfor ikke grund til at teste alle analgetika hos patienter med KP. Dette ville også være en umulig opgave, da man i givet fald burde teste alle undertyper af KP, hvor faktorer som inflammation, mekaniske forhold og neuropatisk komponent er meget forskellige. Generelt er erfaringen, at de analgetika, som er testet ved KP, som fx gabapentinoide og opioider, også er effektive hos patienter med andre smertesyndromer og vice versa. Man må derfor i større grad tage hensyn til eksempelvis psykisk komorbiditet og samtidige funktionelle sygdomme,

hvor bivirkningsprofilen kan være af stor betydning.

Behandling af komplicerede smerter ved KP er multidisciplinær, og der henvises til Tabel 2 for de muligheder, der er til rådighed [3]. De fleste patienter kan heldigvis håndteres med almindelig farmakologisk behandling samt retningslinjer, der gennemgås i nedenstående.

Farmakologisk behandling

Generelt bør man kun anvende et lægemiddel fra hver lægemiddelgruppe for at begrænse polyfarmaci og gøre lægemiddelbehandlingen simpel og sikker.

a) simple analgetika

Selvom der ikke foreligger evidens for behandling med paracetamol, er præparatet det foretrukne til behandling af pancreassmerte [3]. På grund af den øgede risiko for ulcus hos disse patienter bør NSAID undgås.

b) adjuverende analgetika

Der foreligger kun evidens for behandling med pregabalin [17], men den kliniske erfaring har vist, at nogle patienter kan have gavn af tricykliske antidepressiva og gabapentinoider, hvorfor disse præparater bør forsøges, inden behandling med opioider overvejes.

c) opioider

Beslutningen om at starte længerevarende opioidbehandling bør bero på, at andre behandlingsmuligheder er afprøvet og optimeret, og brug af hurtigtvirkende opioider bør reserveres til gennembrudssmerter og holdes på et minimum. Hvis gennembrudssmerter bliver mere hyppige, bør dosis af langtidsvirkende opioider optimeres.

Brugen af opioider hos denne gruppe patienter, hvoraf mange har haft alkohol- og/eller stofmisbrug, indebærer en risiko, men patienten skal ikke afholdes fra at modtage relevant smertebehandling. Hos patienter med et aktuelt alkohol- og/eller stofmisbrug bør dette bringes under kontrol, inden behandling med opioider overvejes [18]. Til *vedligeholdelsesbehandling* vælges præparater i depotformuleringer, sublinguetter med protraheret effekt (buprenorphin) eller plastre. Iværksættelse af behandling med metadon er en specialistopgave,

der bør varetages af smertelæger med særlig erfaring med behandling med metadon. Vedligeholdelsesbehandlingen, når den er institueret og stabil, kan varetages af en praktiserende læge. Dosisøgninger af metadon bør kun foretages af smertelæger.

Til behandling af anfald kan man anvende hurtigtvirkende opioider (der bør gives recept på mindste pakning). Hvis anfaldet ikke kan håndteres med tabletter, bør patienten indlægges på et hospital, hvor vurdering og anfaldsbehandling varetages. Injektionsbehandling bør ikke finde sted uden for en sengeafdeling.

d) cannabinoider

Der er ingen evidens for effekt af behandling med cannabisbaseret medicin eller medicinsk cannabis på pancreassmerter. Behandling med dette bør varetages af smertelæger med særlig erfaring på området.

Ikke-farmakologisk behandling

Ikke-farmakologisk smertebehandling kan også anvendes hos patienter med KP [3]. Korrekt indgift af enzymer og ophør med alkohol og rygning bedrer ofte patienterne. Det bedst dokumenterede er bagstrengsstimulering, transkraniel magnetstimulering og akupunktur [19]. Neurolytiske procedurer som blokade af plexus coeliacus har været anvendt i ukontrollerede undersøgelser, men pga. relativ kort virkning og risikoen for bivirkninger må det anses for obsolet ved KP [20]. Patienterne kan også tilbydes forskellige former for kognitiv behandling som "mindfulness" og hypnose. Selvom det ikke er dokumenteret ved KP, har det effekt ved andre kroniske smertetilstande, og kasuistisk er der set god effekt [21]. Blandt ikkefarmakologiske behandlingsmetoder er der også øget fokus på fysisk aktivitet [22].

Samarbejde mellem primær og sekundær sektor

Selvom vurdering og behandling af smerter ved KP ofte er en specialistopgave, er samarbejdet med almen praksis en vigtig parameter for succes. Hos nogle patienter er en centraliseret udredning og behandling i et pancreascenter, ofte i samarbejde med et smertecenter, nødvendigt for at udnytte den ekspertviden, som et tværfagligt team kan tilbyde [23]. Hos

Tabel 2. Forskellige muligheder for smertebehandling ved kronisk pancreatitis

Reduktion af risikofaktorer

- alkohol
- rygning
- ernæring

Nedsat stimulering af sekretion

- enzymer
- protonpumpehæmmere
- nasojejunal sonde

Analgetika

- paracetamol
- NSAID (bør undgås)
- tricykliske antidepressiva:
- antikrampemidler
 - o gabapentin
 - o pregabalin
- opioider
 - vedligeholdelsesbehandling
 - o morfin (depotformulering)
 - o oxycodon (depotformulering)
 - o tramadol (depotformulering)
 - o buprenorphin sublinguetter (hvis oral behandling ikke er mulig)
 - o fentanylplaster (hvis oral behandling ikke er mulig)
 - o metadon (opstart er en specialistopgave)

Anfaldsbehandling

- morfin (hurtigtvirkende)
- ketobemidon med dimethylaminodiphenylbuten
- kombinationspræparat med kodein og paracetamol

Invasive procedurer

- endoskopisk behandling
- ekstrakorporal stenknusning
- bagstrengsstimulering
- intratekal farmakologisk behandling

Ekstern nervestimulering

- akupunktur
- Transkraniel elektrisk nervestimulering
- transkraniel magnetstimulering
- fysioterapi med transkutan nervestimulering m.v.

Eksperimentelle behandlinger

- stråleterapi
- ketamin og cannabinoider
- biologisk behandling

Tablet 3. Symptomer, som bør give anledning til konferering med sekundærsektoren

Substantiel ændring i smerternes karakter og udbredelse (tyder på nytillkommet komplikation)

Vedvarende høj (typisk opioidkrævende) smerteintensitet (mere end hvad der er habituel for patienten)

Smerter sammen med advarsels-symptomer (vægttab, symptomer fra andre organsystemer m.v.)

Smerter sammen med nytillkommet abnorm biokemi som inflammationsparametre eller tegn til kolestase

Stigende behov for opioider, specielt stigende behov for hurtigtvirkende opioider

Samtidig forbrug af illegale stoffer

mange andre patienter kan den smertestillende vedligeholdelsesbehandling primært varetages i almen praksis, efter at patienten er vurderet i sekundærsektoren. Her er det vigtigt, at man har kendskab til smertepatogenese og de specielle farmakologiske udfordringer, som karakteriserer denne patientgruppe, for at sikre, at patienterne ikke ender i en social og helbredsmæssig deroute. Der er ikke sjældent anfald af akut pancreatitis, og smerterne kan være svære at adskille fra dem, der hidrører deres kroniske sygdom. I Tabel 3 er anført symptomer, som bør give anledning til, at patienten konfereres med sekundærsektoren. I sekundærsektoren vil der i tre af landets regioner være mulighed for at henvise til et pancreascenter (Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital), men andre steder varetages den sekundære behandling eksempelvis af en smerteklinik eller en medicinsk afdeling.

Korrespondance

Asbjørn Mohr Drewes, amd@rn.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.irf.dk

Årsrapport for Børnevaccinationsprogrammet 2018

Sundhedsstyrelsen har i samarbejde med Statens Serum Institut og Lægemiddelstyrelsen igen i år udgivet årsrapporten for børnevaccinationsprogrammet.

Årsrapporten viser, at tilslutningen til alle vaccinationer i programmet er steget eller ligger på samme niveau som sidste år. Samtidig steg dækningen af HPV-vaccine markant i 2018. Vaccination af de 12- og 13-årige piger steg med hhv. 14 % for den første vaccine og 16 % for den anden vaccine. Tilmed er 20 % flere piger mellem 14 og 17 år blevet vaccineret siden sidste år. For visse årgange nærmer vi os endda den høje tilslutning til HPV-vaccinen, der var før 2015 (omkring 90 %'s dækning).

I rapporten indgår også en ny opgørelse af MFR-dækning på skoleniveau. Opgørelsen er foretaget af SSI og Danmarks Statistik ved at sammenkøre data fra Det Danske Vaccinationsregister og Danmarks Statistik. Opgørelsen viser, at næsten halvdelen af alle børn (44 %) går på skoler, som har en MFR-dækning mellem 90 og 100 %. Dog går relativt få børn på en skole, hvor mere end 95 % af børnene er fuldt beskyttet mod mæslinger (1,8 %), hvilket er WHO's målsætning for at opnå en god flokimmunitet i befolk-

ningen. Meget få elever går på en skole, hvor tilslutning er på mellem 50 og 60 % (658 børn), og ingen elever går på en skole med en lavere tilslutning end 50 %.

Rapporten undersøger også MFR-dækning i alle kommuner i Danmark. Der ses en variation henover de 98 kommuner fra 74 % i en lille ø-kommune med få indbyggere og børn til 95 % i en større kommune i Nordjylland. Kommuner med en høj MFR-tilslutning på flere skoler har oplyst, at deres høje dækning formentlig hænger sammen med sundhedsplejerskernes systematiske arbejde og en opsøgende og ihærdig indsats fra de alment praktiserende læger.

Rapporten viser også, at det gratis tilbud om MFR-vaccination af voksne er populært. I 2018 blev 3.614 voksne vaccineret imod mæslinger. I de første 2,5 måneder af 2019 blev 6.439 voksne MFR-vaccineret. Stigningen i 2019 kan hænge sammen med mæslingeudbruddet i starten af året, hvor 10 personer blev smittet.

Læs mere om rapporten, herunder lokale forhold og forskelle i vaccinationsdækning, på Sundhedsstyrelsens hjemmeside og find årsrapporten her: www.sst.dk > Sygdom og behandling > Vaccinationer > Børnevaccination > Årsrapporter

Sundhedsstyrelsen sætter fokus på arbejdet med pulje-NKR

Sundhedsstyrelsen sætter fokus på arbejdet med pulje-NKR. Sundhedsstyrelsen inviterer hermed faglige selskaber og miljøer til NKR-konference den 16. september 2019 klokken 9-15.30.

Nationale kliniske retningslinjer (NKR) er faglige anbefalinger, der skal sikre ensartede behandlingstilbud og høj faglig kvalitet på tværs af landet.

På konferencen sætter vi fokus

på erfaringer fra de første 2 år med pulje-NKR, som udarbejdes efter GRADE-metoden af faglige selskaber og miljøer. Vi giver også gode råd i forhold til at udarbejde NKR og anvende GRADE-metoden.

Konferencen afholdes på Comwell Conference Center Copenhagen, Center Boulevard 5, 2300 København S.

Se programmet og tilmeld dig konferencen på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Referencer

1. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016;16:218-24.
2. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17060.
3. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:720-31.
4. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:153-99.
5. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:345-54.
6. Mohr Drewes A. Visceral smerte. I: Jensen TS, Dahl BD, Arendt-Nielsen L, red. *Smerter. Baggrund. Evidens. Behandling.* FADLs Forlag 2013:133-49.
7. Olesen SS, Poulsen JL, Drewes AM et al. The Scandinavian baltic pancreatic club (SBPC) database: design, rationale and characterisation of the study cohort. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:909-15.
8. Mullady DK, Yadav D, Amann ST et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011;60:77-84.
9. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP et al. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013;19:7282-91.
10. Frøkjær JB, Olesen SS, Drewes AM. Fibrosis, atrophy, and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms. *Pancreas* 2013;42:1182-7.
11. Olesen SS. Pathogenesis and treatment of pain in chronic pancreatitis. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base*. 2015. <https://pancreapedia.org/reviews/pathogenesis-and-treatment-of-pain-in-chronic-pancreatitis> (8. apr 2019).
12. Olesen AE, Brokjaer A, Fisher IW et al. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7302-7.
13. Olesen AE, Olofsen E, Olesen SS et al. The absorption profile of pregabalin in chronic pancreatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111:385-90.
14. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:12-6.
15. Andersen V, Sonne J, Larsen S. Antipyrine, oxazepam, and indocyanine green clearance in patients with chronic pancreatitis and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:813-7.
16. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain* 2016;157:1851-71.
17. Olesen SS, Bouwense SAW, Wilder-Smith OHG et al. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141:536-43.
18. National klinisk retningslinje for opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter. Sundhedsstyrelsen, 2019.
19. Juel J, Liguori S, Liguori A et al. Acupuncture for pain in chronic pancreatitis: a single-blinded randomized crossover trial. *Pancreas* 2017;46:170-6.
20. Drewes AM, Campbell CM, Ceyhan GO et al. Pain in pancreatic ductal adenocarcinoma: a multidisciplinary, international guideline for optimized management. *Pancreatology* 2018;18:446-57.
21. Juel J, Abrahamsen R, Olesen SS et al. A pilot-study of hypnotherapy as complementary treatment for pain in chronic pancreatitis. *J Complement Integr Med* 2018;15:j/jcim.2018.
22. Yoh K, Nishikawa H, Enomoto H et al. Clinical impact of physical exercise on sleep disorder as assessed by actigram in patients with chronic pancreatitis: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2018;5:e000193.
23. Drewes AM. Ugeskr Læger 2016. <http://ugeskriftet.dk/debat/skal-behandling-af-sygdomme-i-pancreas-centraliseres> (21. mar 2017).